

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-181758

(P2002-181758A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002.6.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 27/327		G 0 1 N 27/28	3 0 1 Z 2 G 0 4 5
27/28	3 0 1	33/483	F
27/416		27/30	3 5 1
// G 0 1 N 33/483		27/46	3 3 6 G
		27/30	3 5 3 Z
審査請求 有 請求項の数4 O L (全 15 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-305459(P2001-305459)

(22) 出願日 平成13年10月1日 (2001.10.1)

(31) 優先権主張番号 09/684, 257

(32) 優先日 平成12年10月6日 (2000.10.6)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501205108

エフ ホフマンロー ロッシュ アクチェ
ン ゲゼルシャフト

スイス連邦、ツューラー-4070 パーゼ
ル、グレンツアッハーシュトラッセ 124

(72) 発明者 ラグバー シン プラアール

アメリカ合衆国、46236 インディアナ州、
インディアナポリス、チャップワース ウ
エイ 6130

(74) 代理人 100065226

弁理士 朝日奈 宗太 (外3名)

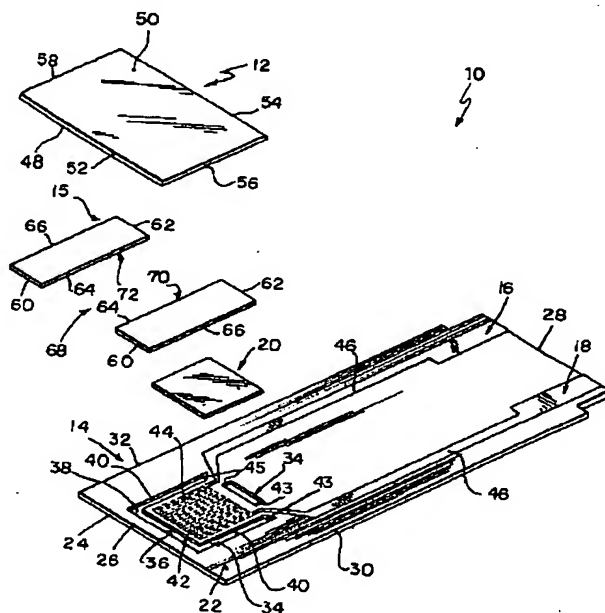
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサおよびそれに用いる電極セット、ならびにバイオセンサを形成するための方法

(57) 【要約】

【課題】 略均一な化学反応となる厚さを有する試薬分布を形成し、正確な分析を可能にするバイオセンサを提供する。

【解決手段】 本発明のバイオセンサは、所定の反応域を有するプレート要素と、該反応域に隣接して配置された凹部とからなる。また、本発明のバイオセンサは、前記反応域に配置された試薬を備える。好ましくは、前記凹部が前記反応域の少なくとも一部に外接する。



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定の反応域、および該反応域に隣接して配置された凹部を包含して形成されたプレート要素と、前記反応域の少なくとも一部に配置された試薬とからなるバイオセンサ。

【請求項2】 前記プレート要素が、離散的な複数の凹部を含む請求項1記載のバイオセンサ。

【請求項3】 前記反応域に配置された複数の電極をさらに備え、前記試薬が前記電極の少なくとも一部に交わる請求項2記載のバイオセンサ。

【請求項4】 前記凹部のうちの少なくとも1つが、直線形状を呈する請求項3記載のバイオセンサ。

【請求項5】 前記複数の電極が、共同して所定のパターンを有する電極アレイを形成し、かつ前記凹部が当該パターンの範囲内に配置されてなる請求項2記載のバイオセンサ。

【請求項6】 前記凹部のうちの少なくとも1つが、湾曲形状を呈する請求項2記載のバイオセンサ。

【請求項7】 前記凹部が、共同して互いに前記反応域の少なくとも一部に外接する請求項3、4、5または6記載のバイオセンサ。

【請求項8】 少なくとも1つの前記凹部が、 $1000\mu\text{m}$ 未満の幅を有する請求項1または2記載のバイオセンサ。

【請求項9】 少なくとも1つの前記凹部が、 $1\sim 250\mu\text{m}$ の範囲の幅を有する請求項1または2記載のバイオセンサ。

【請求項10】 前記凹部が、 $0.5\sim 500\mu\text{m}$ の高さを有する請求項1記載のバイオセンサ。

【請求項11】 少なくとも1つの前記凹部の壁が、 $8\sim 25\mu\text{m}$ の高さを有する請求項10記載のバイオセンサ。

【請求項12】 前記凹部のうちの少なくとも1つが、矩形形状を呈する請求項1記載のバイオセンサ。

【請求項13】 内部に凹部を包含して形成された第1の表面を含む下部プレート要素と、前記凹部に隣接して前記第1の表面に配置された試薬と、前記下部プレート要素に結合された上部プレート要素とからなるバイオセンサ。

【請求項14】 前記上部および下部プレート要素のあいだに配置された所定の電極パターンを有する電極アレイをさらに備え、かつ前記試薬が前記電極の少なくとも一部に交わる請求項13記載のバイオセンサ。

【請求項15】 2つの離間した凹部を含む請求項14記載のバイオセンサ。

【請求項16】 前記凹部が、前記電極アレイの少なくとも一部に外接する請求項15記載のバイオセンサ。

【請求項17】 前記凹部が、前記アレイの電極パターンの範囲内に配置されてなる請求項15記載のバイオセンサ。

【請求項18】 内部に凹部を包含して形成されたプレート要素と、該プレート要素上に配置され、共同で電極アレイを形成している複数の電極と、該複数の電極の少なくとも一部の上に配置された試薬とからなり、前記凹部が、前記電極アレイの少なくとも一部に外接する電極セット。

【請求項19】 前記凹部が、 $1000\mu\text{m}$ 未満の幅を有する請求項18記載のバイオセンサ。

【請求項20】 プレート要素を設ける工程と、該プレート要素内に少なくとも1つの凹部を形成する工程と、前記プレート要素上に試薬を与えて反応域を形成する工程とからなり、少なくとも1つの前記凹部が前記反応域の少なくとも一部に外接する、バイオセンサを形成するための方法。

【請求項21】 前記反応域に電極セットを形成する工程をさらに含む請求項20記載のバイオセンサ。

【請求項22】 前記凹部をレーザ融除により形成する請求項20記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はバイオセンサに関し、さらに詳しくは、少なくとも1つの凹部を含むバイオセンサおよびそれに用いる電極セット、ならびにバイオセンサを形成するための方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】電気化学的バイオセンサは周知である。これらは、生体サンプル、とくに血液からのさまざまな検体の濃度を決定するために使用されている。バイオセンサは、米国特許第5,413,690号、同第5,762,770号、同第5,798,031号および同第5,997,817号明細書に記述されており、そのおのおのの開示内容は本明細書に参照用として編入されている。

【0003】レーザ融除(laser ablation)は、レーザを使用して物質を除去する周知の技術である。たとえば米国特許第5,576,073号および第5,593,739号明細書を参照されたい。このおのおのの開示内容は、本明細書において参照用として明確に組み込まれている。こうした周知のレーザ融除システムは、248ナノメートルの照射波長を有するフッククリプトンエキシマレーザのような高パワーエキシマレーザを使用して表面物質を除去する。また打抜き工程も、乾燥するあいだに試薬液をセンサストリップ上の所定の位置に保持または固定する壁を含む試薬ウェルを形成するために使用されている。たとえば、米国特許第4,225,410号および第5,288,636号明細書を参照されたい。

【0004】本発明はかかる従来技術を改良したものであり、略均一な化学反応となる厚さを有する試薬分布を形成し、正確な分析を可能にする、バイオセンサを提供

することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明では、バイオセンサが提供されている。本バイオセンサは、所定の反応域と、該反応域に隣接して配置された凹部とを包含して形成されたプレート要素を備えている。さらに本バイオセンサは、反応域の少なくとも一部に配置された試薬を備えている。

【0006】本発明の他の態様によれば、内部に凹部を包含して形成された第1の表面を含む下部プレート要素と、前記第1の表面に配置された試薬と、前記下部プレート要素に結合された上部プレート要素とを備えるバイオセンサが提供されている。さらに試薬は、前記凹部の少なくとも一部を被覆している。

【0007】さらに本発明では、電極セットが提供されている。本電極セットは、内部に凹部を包含して形成されたプレート要素と、プレート要素上に配置されかつ共同で電極アレイを形成している複数の電極と、複数の電極の少なくとも一部の上に配置された試薬とを備えている。さらに凹部は、電極アレイの少なくとも一部に外接している。

【0008】本発明のさらに他の態様によれば、バイオセンサを形成するための方法が提供されている。本方法は、プレート要素を設ける工程と、該プレート要素内に少なくとも1つの凹部を形成する工程と、前記プレート要素上に試薬を与えて反応域を形成する工程とを含んでいる。さらに、少なくとも1つの凹部は、反応域の少なくとも一部に外接している。

【0009】本発明のその他の特徴は、本発明の実施の最良の形態を例示している好ましい実施の形態に関する以下の詳細な説明を考慮すれば、当業者には明らかになるであろう。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明のバイオセンサ10は、内部に少なくとも1つの凹部を有するプレート要素を提供している。プレート要素内に形成される凹部は、離散していてもよいし、または1つの連続する凹部がプレート要素内に形成されてもよい。それぞれの凹部は、たとえば電気化学的および光度測定的バイオセンサを含むさまざまな診断用バイオセンサ内に形成され得る。凹部の目的は、サンプルを外接する境界内に保持するために、プレート要素上の液体の流れを制御し、および/または液体サンプルに高い毛細管エッジを供給することにある。図1～17は本発明のさまざまな態様を示しており、縮尺の度合いは一定でないが、幾つかの図面を通じて類似する構成要素には類似する番号が付されている。

【0011】図1～2は、上部プレート要素12と、凹部34を包含するように形成された下部プレート要素14と、スペーサ15と、導電トラック16、18と、導電トラック16、18の一部を覆って広がる試薬20

と、プレート要素14内に形成された凹部34とを有する電気化学的バイオセンサ10である本発明の一態様を示している。バイオセンサ10は、好ましくは矩形形状である。ただし、バイオセンサ10は本開示内容にしたがって任意の数の形状を想定可能であることは理解される。バイオセンサ10は、好ましくは材料ロールから製造される。このようにロールから製造される場合には、バイオセンサ10を製造する材料の選定に際しては、ロール加工を行なえるだけの十分な柔軟さがあり、しかも仕上がったバイオセンサ10に有効な剛性を与えられるだけの硬さのある材料を使用する必要がある。

【0012】バイオセンサ10の下部プレート要素14は、導電トラック16、18を支持する第1の表面22と、これと対向する第2の表面24とを含んでいる。図1を参照されたい。さらにプレート要素14は、対向する両端26、28と、両端26、28のあいだを延びる両縁30、32とを有している。下部要素14は、多種多様の絶縁材料で作ることが可能である。望ましい構造特性をもたらす絶縁材料の非限定的な例としては、ガラス、セラミックス、ビニルポリマー、ポリイミド、ポリエステル、スチレニクス(styrenics)がある。好ましくは、下部要素14はポリエステルまたはポリイミドなどの軟質ポリマーである。適切な材料の非限定的な例は、デラウェア州ウィルミントン所在のイー・アイ・デュポン・デ・ネモールス社(E. I. Du Pont de Nemours)から市販されている厚さ5ミルのKaladex(登録商標)というプラスチックである。

【0013】さらに、複数の凹部34が、下部プレート要素14の第1の表面22に形成されている。凹部34は、溝形に形成されていて対向する両端43、45を有し、おのおのリップ36と、フロア38と、リップ36およびフロア38のあいだを延びる対向する両壁40とで限定されている。図1を参照されたい。対向する両壁40は、凹部34の対向する両側面を形成している。両壁40は、間隔を置いて配置され、約1000 μ m未満である凹部34の幅を限定している。好ましくは、凹部34の幅は約10～750 μ mである。ただし、両壁40はフロア38に対して垂直以外に他にさまざまな角度で配置されることが可能であり、凹部の幅は本開示内容にしたがって変わることが理解される。また、凹部の壁40の高さは約1 μ mないし1500 μ mである。壁40は、好ましくは約1～100 μ m、最も好ましくは約4～20 μ mの高さを有する。

【0014】本発明によるバイオセンサはおのおの、検出が実行される予め形成された反応域を包含して形成されている。図1～14および16～17に示すように、バイオセンサが電気化学的なものである場合、予め形成された領域は、電極の一部に位置づけられた電気化学的領域である。ここで図1～2を参照すると、バイオセン

サ10は、電極44における、試薬20が位置づけられる領域として構成される電気化学的反応域42を含んでいる。バイオセンサ10の凹部34は、領域42の約90%に外接している。ただし、本発明のバイオセンサ内に形成される凹部は、領域42の90%を超過して、または90%未満に外接することが可能であることは理解される。とくに凹部34は、領域42の少なくとも約44%、より好ましくは領域42の少なくとも70%、最も好ましくは領域42の少なくとも90%に外接している。

【0015】図2に示すように、下部要素14の第1の表面22には、導電トラック16、18が作製または分離されている。導電トラック16、18は、バイオセンサ10の電極を呈している。ここで使用されているように、「電極セット」という語句は、たとえば2~200、または3~200の、少なくとも2つの電極からなるセットを意味している。これらの電極は、たとえば作用電極と補助電極であることが可能である。導電トラック16、18は共同で、凹部34の周辺部に配置された交互嵌合形電極アレイ44、およびアレイ44から両凹部34間を端部28へと延びるリード46を形成している。

【0016】導電トラック16、18は、導電材料で構成されている。導電材料としての非限定的な例は、アルミニウム、炭素（黒鉛など）、コバルト、銅、ガリウム、金、インジウム、イリジウム、鉄、鉛、マグネシウム、水銀（アマルガムなど）、ニッケル、ニオブ、オスミウム、パラジウム、白金、レニウム、ロジウム、セレン、ケイ素（高度にドーピング処理された多結晶シリコンなど）、銀、タンタル、スズ、チタン、タングステン、ウラン、バナジウム、亜鉛、ジルコニウム、これらの混合物およびこうした元素の合金、酸化物または金属化合物である。貴金属およびその合金は生体系において不活性であることから、導電トラックは、好ましくは金、白金、パラジウム、イリジウム、またはこれらの金属の合金である。最も好ましくは、導電トラック16は金製の作用電極であり、導電トラック18は、同じく金製でありかつ作用電極と実質的に同じサイズの補助電極である。

【0017】導電トラック16、18は、レーザ融除によって他の導電表面から隔離されている。レーザ融除を使用して表面に電極を形成するための技術は、周知のものである。たとえば、本明細書に参照例として開示内容が明確に組み込まれている1999年10月4日出願の「パターン形成された積層部分および電極のために特徴が定義されたレーザ」と題する米国特許出願第09/411,940号を参照すれば、導電トラック16、18は、好ましくは、電極の周りに延びる領域から導電材料を除去することによって作製される。したがって導電トラック16、18は、基板14上の他の導電材料から約

5 μ mないし約500 μ mの幅を有する隙間によって分離されている。好ましくは、この隙間は約100~200 μ mの幅を有する。代わりに、導電トラック16、18はレーザ融除のみによって下部基板14上に生成可能であることは理解される。さらに導電トラック16、18は、本開示内容にしたがって積層されるかもしくはスクリーン印刷されることが可能であり、さらに写真印刷によって形成されることも可能である。

【0018】本開示内容によれば、多電極配置も可能である。たとえば、バイオセンサが追加的な導電トラック（図示されていない）を包含するように形成可能であることも予期される。3電極配置では、第1の導電トラックは作用電極であり、第2の導電トラックは対向電極であり、第3の電極は照合電極である。また、本開示内容にしたがって、両導電トラックが作用電極であり、第3の電極は補助電極または照合電極として設けられる代替的な3電極配置も可能であることは理解される。導電トラックの数およびアレイ44における両導電トラック間の間隔は、本開示内容にしたがって変化する可能性があること、および当業者には理解されるであろうが、多数のアレイを形成可能であることは理解される。

【0019】試薬20は、特定の検体に対する電気化学的プローブを供給し、アレイ44を被覆するように下部プレート要素14上に適用される。試薬液20は、アレイ44上に置かれる。試薬20はついで、凹部34に到達するまで、アレイ44全体に広がる。試薬が凹部34の端部に到達すると、アレイ44と上部プレート要素12とのあいだの界面エネルギーは試薬20の表面張力よりも下がり、試薬20はアレイ44上に保持されと考えられる。さらに、試薬20は凹部34の両縁に沿って引き寄せられ、これがアレイ44の境界内部における試薬20の拡散を補助する。凹部34の両縁はブロックのように作用し、アレイ44の周辺におよぶ試薬の拡散を助けるものと考えられる。したがって、所定の適正量の薬液がプレート要素14上に配置されると、試薬20は表面一杯に拡散して凹部34に到達し、略均一な化学反応となる厚さを有する試薬分布を形成し、正確な分析を可能にする。ただし、過剰な量の薬液20がプレート要素14に与えられると、試薬20は凹部内に溢れ出る。

【0020】凹部34、導電トラック16、18および試薬20は下部プレート要素14上に例示的に配置されているが、凹部、導電トラックおよび試薬は、本開示内容にしたがってバイオセンサの上部カバー上に配置される場合もあることは理解される。

【0021】特定の試薬20の選定は、測定される1つまたは複数の特定の検体に依存しており、これは一般的な当業者には周知である。本発明のバイオセンサ10において使用可能な試薬の一例は、全血サンプルからブドウ糖を測定するための試薬である。人の血液サンプルからブドウ糖を測定するためのある非限定的な試薬例は、

62. 2mgのポリエチレンオキッド（平均分子量：100-900キロルトン）と、3. 3mgのNATROSOL 244Mと、41. 5mgのAVICEL RC-591Fと、89. 4mgのリン酸二水素カリウムと、157. 9mgの二塩基性リン酸カリウムと、437. 3mgのフェリシアン化カリウムと、46. 0mgのコハク酸ナトリウムとを含んでいる。

【0022】試薬1グラムには、148. 0mgのトレハロースと、2. 6mgのTRITON X-100界面活性剤と、2, 000~9, 000単位の酵素活性とが含まれている。酵素は、12. 5mgの補酵素PQQおよび121万単位のキノプロテイングルコースデヒドロゲナーゼのアポ酵素による酵素溶液として調製される。この試薬については、開示内容が本明細書に参照例として明確に組み込まれている米国特許第5, 997, 817号明細書に詳述されている。

【0023】ヘマトクリット値が決定される場合、試薬は、酸化および還元形の可逆電気活性化合物（おのお

の、黄血カリ(III)（「フェロシアン化物」）および黄血カリ(II)（「フェロシアン化物」）と、電解液（リン酸カリウムバッファ）と、微結晶性材料（Avicel RC-591F：微結晶性セルロース88%とカルボキシメチルセルロースナトリウム12%の混合物でありFMC社から市販されている）とを含んでいる。乾燥前の試薬内における各化合物の濃度は、フェリシアン化物400ミリモル（mM）、フェロシアン化物55mM、リン酸カリウム400mMおよびAvicel 2. 0%（重量：容積）である。ヘマトクリット分析評価のための試薬については、開示内容が本明細書に参照例として明確に組み込まれている米国特許第5, 385, 846号に詳述されている。

【0024】以下の表1は、本発明のバイオセンサ10において特定の検体の測定に使用されることが可能な酵素および媒体の非限定的な例をあげたものである。

【0025】

【表1】

表 1

検体	酵素	媒体 (酸化形態)	追加媒体
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼおよびディアフォラーゼ	フェリシアン化物	
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼ(キノプロテイン)	フェリシアン化物	
コレステロール	コレステロールエステラーゼおよびコレステロールオキシダーゼ	フェリシアン化物	2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、 2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、 またはフェナジン硫酸エチル
HDLコレステロール	コレステロールエステラーゼおよびコレステロールオキシダーゼ	フェリシアン化物	2,6-ジメチル-1,4-ベンゾキノン、 2,5-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン、 またはフェナジン硫酸エチル
トリグリセリド	リポプロテインリパーゼ、 グリセロールキナーゼ、および グリセロール-3-フォスファイトオキシダーゼ	フェリシアン化物 またはフェナジン硫酸エチル	フェナジン硫酸メチル
ラクタート	ラクタートオキシダーゼ	フェリシアン化物	2,6-ジクロロ-1,4-ベンゾキノン
ラクタート	ラクタートデヒドロゲナーゼ およびディアフォラーゼ	フェリシアン化物、 フェナジン硫酸エチル、または フェナジン硫酸メチル	
ラクタート デヒドロゲナーゼ	ディアフォラーゼ	フェリシアン化物	フェナジン硫酸エチル、または フェナジン硫酸メチル
フィルベート	フィルベートオキシダーゼ	フェリシアン化物	
アルコール	アルコールオキシダーゼ	フェニレンジアミン	
ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ	1-メトキシフェナジン硫酸メチル	
ウリクアシッド	ウリカーゼ	フェリシアン化物	

【0026】表1が示す例の中には、少なくとも1つの追加酵素が反応触媒として使用されるものがある。また、表1が示す例の中には、酸化形態媒体への電子の移行を促進する追加媒体を使用可能なものがある。追加媒体は、酸化形態媒体よりも少ない量で試薬に供給されることが可能である。前記のような分析評価が記述されている

が、本開示内容によるバイオセンサ10を使用すれば、サンプルの電流、電荷、インピーダンス、コンダクタンス、電位または他の電気化学的に表示される特性をサンプル内の検体の濃度と正確に相関させることができる。

【0027】再度図1を参照すると、バイオセンサ10のスペーサ15は第1および第2の部分70、72を含

んでいる。スペーサ15の部分70、72はおのおの、両端60、62と、両端60、62のあいだを延びる両縁64、66を含んでいる。さらに部分70、72の各縁64は、組み立てられた状態のバイオセンサ10における隙間68を共同で形成している。図2を参照されたい。部分70、72のそれぞれの端62もまた、バイオセンサが組み立てられた場合にはアレイ44から間隔を置いて配置されるように形成されている。さらにスペーサ15は、上部および下部プレート要素12、14と共同して、アレイ44をバイオセンサ10の隙間68から与えられる液体サンプルに露呈させる。スペーサ15は、下部プレート要素14および導電トラック16、18に結合される両面接着テープである。こうした接着材の非限定的な例は、ミネソタ州セントポール所在のミネソタマイニング マニュファクチュリング カンパニー (Minnesota Mining and Manufacturing Company) から市販されている3M高性能両面テープ9500PCである。スペーサ15はさまざまな材料で作製され得ること、および多種多様な市販の接着材を使用して上部および下部プレート要素12、14に結合可能であることは理解される。さらに、要素14の表面22が露出されかつ導電体で被覆されていない場合、スペーサ15は、本開示内容にしたがって(熱または超音波)溶接によりプレート要素14に結合されることが可能である。

【0028】バイオセンサ10の上部プレート要素12は、スペーサ15に面した第1の表面48と、これに対向する第2の表面50とを含んでいる。図1を参照されたい。さらに上部プレート要素12は、対向する両端52、54と、両端52、54のあいだを延びる両縁56、58とを有している。好ましくは、上部プレート要素12はポリエステルまたはポリイミドなどの軟質ポリマーである。適切な材料の非限定的な例は、デラウェア州ウィルミントン所在のイー・アイ・デュポン・ド・ネモール社(E. I. DuPont de Nemours)から市販されている厚さ5ミルのST505 MYLAR(登録商標)というポリエステルフィルムである。スペーサ15の接着性塗膜は、上部プレート要素12を下部プレート要素14に結合させる。上部プレート要素12はまた、本開示内容にしたがって、多種多様な市販の接着材を使用して、または(熱または超音波)溶接によってスペーサに結合され得ることは理解される。

【0029】典型的には、複数のバイオセンサ10が、通常バイアル(vial)または小型容器を密封するために形成されたストッパを使用して当該バイアル内にパッケージされる。ただし、複数のバイオセンサ10は個々にパッケージされ得ること、または互いに上下に折り畳まれる、コイル状に巻き取られる、カセットマガジンに積層される、あるいはブリスタ包装で詰め込まれることが可能である点は理解される。

【0030】バイオセンサ10は、以下のものと併せて使用される。

【0031】1. 複数の電極と電気接続状態にあり、かつ作用電極の表面に還元形媒体の拡散制限的な電気酸化を発生させるに足る電位差を電極間に供給する能力のある電源、および

2. 複数の電極と電気接続状態にあり、かつ前述の電位差が印加されると還元形媒体の酸化によって生成される拡散制限的な電流を測定する能力のある計器。

【0032】一般に本計器は、検体の濃度を供給しかつ視覚的に表示するようなアルゴリズムを電流の測定に適用するように設計されている。こうした電源、計器およびバイオセンサシステムの改良は、1990年10月16日発行の米国特許第4,963,814号、1991年3月12日発行の米国特許第4,999,632号、1991年3月12日発行の米国特許第4,999,582号、1993年9月7日発行の米国特許第5,243,516号、1994年10月4日発行の米国特許第5,352,351号、1994年11月22日発行の米国特許第5,366,609号、1995年4月11日発行のホワイトラに対する米国特許第5,405,511号、1995年8月1日発行のホワイトラに対する米国特許第5,438,271号各明細書に共通して割り当てられた主題であり、これらの開示内容は本明細書に参照例として明確に組み込まれている。

【0033】多くの液体サンプルの分析が可能である。たとえば、全血、血漿、漿液、リンパ、胆汁、尿、精液、脳髄液、脊髄液、涙液、糞便などの検体のような人体の流体、および当業者には容易に明白である他の生物学的流体の測定が可能である。また、組織の液体調製は、食品、発酵製品および潜在的に環境汚染物質を含む環境物質も分析評価することができる。好ましくは、人の漿液は本発明を使用して分析評価される。

【0034】反応が完了すると、電源(電池など)が電極間に電位差を印加する。電位差が印加されると、補助電極における酸化形媒体の量および電位差は、作用電極の表面に還元形媒体の拡散制限的な電気酸化を発生させるに足るものでなければならない。電流計(図示せず)は、作用電極の表面に還元形媒体の酸化によって発生する拡散制限的な電流を測定する。測定された電流は、以下の要件が満たされるとサンプル内の検体の濃度に正確に相関されることが可能である。

【0035】1. 還元形媒体の酸化速度が還元形媒体の作用電極への拡散速度によって制御される。

【0036】2. 生成される電流が、作用電極における還元形媒体の酸化によって制限される。

【0037】バイオセンサ10の製造に際しては、金属化フィルムのロールがガイドロールを介して融除/洗浄および乾燥ステーションへと供給される。下部プレート要素14を融除する能力のあるレーザシステムは、当業

者には周知である。この種の非限定的な例にはエキシマレーザが含まれ、融除のパターンはミラー、レンズおよびマスクによって制御される。こうしたシステムの非限定的な例は、ともにドイツ、グラープセン所在のLPKF Laser Electronic社から市販されているLPX-300またはLPX-200である。

【0038】レーザ融除性材料においては、金属化フィルムの金属層が所定のパターンに融除され、分離された電極セットのリボンが形成される。金属化フィルムは、分離された電極セットが形成されたのちもさらに融除され、凹部34が電気化学的領域に隣接して形成される。つぎにリボンは、テンションループによりさらなるガイドロールを通過し、オプションである検査用カメラを通過する。このカメラは、欠陥検出用として品質管理に使用される。

【0039】試薬20は、調剤および乾燥ステーションにおいて調合され、電気化学的領域42の中央に液体の形態で与えられる。試薬の添加技術は、開示内容が本明細書に参照用として明確に編入されている米国特許第5,762,770号明細書において記述されており、当業者には周知のものである。試薬は、本開示内容にしたがって、アレイ44に液体または他の形態で与えられ、電気化学的領域42の中央に乾燥または半乾燥状態で添加され得ることは理解される。

【0040】さらに、ロール材料または上部プレート要素材料は、スペーサ材料ロールとともに組立てステーションへと供給される。スペーサ材料のいずれか一方の側面にあるライナはこのステーションで取り除かれ、かつ上部プレート要素はスペーサ材料の片側に添加されて上部プレート要素/スペーサによるサブアセンブリが形成される。上部プレート要素/スペーササブアセンブリは、バイオセンサ10の1列分に当たる適正幅だけ切断される。つぎに、スペーサ材料のカバーとは反対側の側面に新たなリリースライナが付加され、サブアセンブリはロールに巻き上げられる。

【0041】試薬で被覆された下部プレート要素のリボンは、巻き上げられないまま上部プレート要素/スペーササブアセンブリとともにセンサ組立てステーションへと供給される。ライナがスペーサから取り外され、サブアセンブリが下部プレート要素14上に配置されて試薬20が被覆される。組み立てられた材料は、つぎに切断されて個々のバイオセンサ10が形成され、個々のバイオセンサ10は仕分けられてバイアルに詰め込まれ、おのおのストッパで閉じられてセンサストリップのパッケージができて上がる。

【0042】ここでは凹部34の融除が記述されているが、下部プレート要素14に凹部34を形成する本方法もまた限定的でないことは理解される。たとえば凹部は、上部プレート要素12の表面の一部をエッチングする（写真製版方法の使用など）、または他の方法で除去

することによって形成することが可能である。最も近い電極の縁は、凹部から約10~500 μ m、好ましくは凹部から100~400 μ m、最も好ましくは凹部から200~300 μ mの位置にある。本開示内容にしたがって凹部をともなって形成されるバイオセンサは、略均一な化学反応の厚さを有する試薬分布をもたらす。化学反応の厚さが略均一であれば、より正確なサンプル分析を行なうことができる。

【0043】前述の工程および製品には、とくに診断装置において使用するための使い捨てのバイオセンサが含まれる。ただしこれには、任意の生物学的サンプル、環境的サンプルまたは他のサンプルのような非診断用途の電気化学的センサも含まれる。前述したように、バイオセンサ10はさまざまな形状およびサイズで製造されることが可能である。

【0044】つぎに図3~7を参照すると、本発明によるバイオセンサ110が提供されている。バイオセンサ110は、上部プレート要素112と、下部プレート要素114と、スペーサ115とを含んでいる。バイオセンサ110は、好ましくは矩形形状である。ただし、バイオセンサ110は本開示内容にしたがって任意の数の形状を想定可能であることは理解される。バイオセンサ110は、好ましくは材料ロールから製造される。したがって、バイオセンサ110を製造する材料の選定に際しては、ロール加工を行なえるだけの柔軟さがあり、しかも仕上がったバイオセンサ110に有効な剛性を与えられるだけの硬さのある材料を使用する必要がある。

【0045】バイオセンサ110の上部プレート要素112は上部プレート要素12と同様に形成されるが、要素112の方が長く、かつ開口116を包含するように形成されている。図3を参照すれば、開口116はアレイ44とは間隔を置いて配置されており、液体サンプルが開口116からアレイ44へと流れる限り、バイオセンサ110のアセンブリ時にアレイ44上のさまざまな位置に配置することができる。また、バイオセンサ110の下部プレート要素114は、導電トラック16、18を支持する第1の表面122と、対向する第2の表面124とを含んでいる（図3~4参照）。

【0046】下部要素114は、下部要素14と同様に多種多様の絶縁材料で作製してもよい。下部プレート要素114は、導電トラック16、18を支持する第1の表面122と、これに対向する第2の表面124とを含んでいる。導電トラック16、18は、表面122からアレイ44の金属化された電極パターン136を除いた、実質上すべての導電材料を除去することによって表面122上に作製される。

【0047】複数の凹部134は、下部プレート要素114におけるアレイ44の金属化された電極パターン136内部に形成されている。好ましい実施形態では、凹部134は、まずアレイ44の金属化フィルムの融除

(図6)によって電極パターン136の隙間135を形成し、つぎに下部プレート要素114の表面122を融除(図7)することによって形成される。試薬20はアレイ44へと流出してパターン136内部に配置された凹部134に至り、アレイ44全体に概して均一な化学反応の厚さが形成される。図4を参照されたい。プレート要素114に過剰量の試薬20が与えられない限り、試薬20は凹部34までひろがることなくアレイ44を被覆する。プレート要素114に過剰な試薬が与えられると、凹部34が過剰分の試薬を保持する。

【0048】バイオセンサ110のスペーサ115は、スペーサ15と同様に形成されるが、長さはスペーサ115の方が長い(図3参照)。スペーサ115は、プレート要素112、114と共同して、アレイ44をバイオセンサ10に与えられる液体サンプルに露呈させる。スペーサ115は両面接着テープで例示的に形成されているが、本開示内容にしたがって、スペーサ115はさまざまな材料で形成可能であり、かつ多種多様な市販の接着材を使用して、または表面22の一部が露出される場合には(熱または超音波)溶接によって下部プレート要素114に結合され得ることが理解される。

【0049】パターン126内部に凹部134を作製する際には、下部プレート要素114は、図5において矢印142で示すようにx-y軸に沿ってレーザ138と相対的に移動する。また、パターン化されたマスク(図示されていない)もx-y軸に沿って移動するため、アレイ44はレーザ光140の第2のパルスに露出され

(図7)、表面122がマスク設計に適合するパターンに融除される。後続のこのパルス(pulsing)によって表面122は融除され、図4および7が示すように複数の凹部134が形成される。アレイ内部に形成される凹部134の数および深さは、本開示内容によって選択される試薬に依存して変化する場合があることは理解される。プレート要素114内にアレイ44および凹部34、134が形成されると、バイオセンサ110が前述のバイオセンサ10の場合と同様に組み立てられる。ただし、導電トラック16、18もまたバイオセンサ10に関連して前述したとおりに形成され得ることは理解される。

【0050】本開示内容にしたがって、さまざまな凹部および電極パターンを有するさまざまなバイオセンサを製造可能であることは理解される。図8~16に、その非限定的な例が示されている。図8を参照すると、本発明によるバイオセンサ210が提供されている。バイオセンサ210は、開口116、および開口116とは間隔を置いて配置されたベント(図示されていない)を包含するように形成された上部プレート要素112を含んでいる。またバイオセンサ210は、導電トラック216、218を支持する下部プレート要素214を含んでいる。導電トラック216、218は共同して、凹部2

34の周辺内に配置される交互嵌合形の電極アレイ244を形成している。特別なパターン化を除けば、導電トラック216、218は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。複数の凹部234は、下部プレート要素214の第1の表面222に形成されている。バイオセンサ210は2つの凹部を含み、その一方は略直線状であり、他方はアレイ244の3つの側面に沿って延びる3つの脚部を有している。両凹部は互いに共同して、アレイ244の周囲に延びる略矩形形状を形成している。凹部234の特別なパターン化を除けば、バイオセンサ210は、前述のバイオセンサ10の場合と同様に製造される。

【0051】図9には、本発明のバイオセンサ310が提供されている。バイオセンサ310は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素314とを含んでいる。下部プレート要素314は導電トラック316、318を支持し、導電トラック316、318は共同して、要素314内に形成された凹部334の周辺内に配置された交互嵌合形の電極アレイ344を形成している。特別なパターン化を除けば、導電トラック316、318は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。電極アレイ344は略円形形状であり、ほぼ開口116と心合わせされている。好ましくは、アレイ344と上部プレート要素112とのあいだに洗浄剤を含浸するメッシュが配置されている。このメッシュは、好ましくは、ニューヨーク州ブライアクリフマナー所在のセファールアメリカ社(Sefar America)が製造するポリエステル製のモノフィラメントメッシュである。本開示内容にしたがって、バイオセンサ310は、市販のさまざまなメッシュを使用して構成され得ること、またはメッシュなしであっても構成され得ることは理解される。

【0052】さらに、下部プレート要素314の第1の表面322には凹部334が形成されている。バイオセンサ310は2つの凹部を含み、その一方は略C字形であり、もう一方は曲がっていて第1の凹部と併せてほぼ円形形状を形成している。凹部334の湾曲度は、アレイ344のサイズおよび下部プレート要素314上への導電トラック316、318の配置に依存して変化する場合があることは理解される。凹部334およびアレイ344の特別なパターン化およびアレイ344全体にメッシュ(図示せず)が付加される場合を除いて、バイオセンサ310は前述のバイオセンサ10の場合と同様に製造される。電極アレイ344上にメッシュを付加する場合には、さまざまな方法が使用可能であることは理解される。

【0053】図10は、本発明のバイオセンサ410を示している。バイオセンサ410は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部

プレート要素414とを含んでいる。下部プレート要素414は、バイオセンサ10に関して前述したように導電トラック16、18を支えている。下部プレート要素414は、第1の表面422に形成された凹部434を有している。バイオセンサ410は2つの凹部を含み、その一方は略直線状であり、他方は矩形形状であるアレイ44の3つの側面に沿って延びる3つの脚部を有している。第2の凹部434の2つの端脚部は、先細りの端部を含んでいる。両凹部434は互いに共同して、略矩形形状を形成している。さらに両凹部434は、下部プレート要素414の第1の表面422上にアレイ44から間隔を置いて配置されている。凹部434の特別なパターン化を除けば、バイオセンサ410は、前述のバイオセンサ110の場合と同様に製造される。

【0054】図11は、本発明のバイオセンサ510を示している。バイオセンサ510は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素514とを含んでいる。下部プレート要素514は、互いに共同して電極アレイ544を形成している導電トラック516、518を支えている。特別なパターン化を除けば、導電トラック516、518は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。バイオセンサ510もまた、下部プレート要素514の第1の表面522に形成された凹部534を含んでいる。バイオセンサ510は2つの凹部を含み、これらはその相対的な長さを除いて凹部434と同様に形成されている。両凹部534もまた、下部プレート要素514の第1の表面522上にアレイ544から間隔を置いて配置されている。凹部534およびアレイ544の特別なパターン化を除けば、バイオセンサ510は、前述のバイオセンサ110の場合と同様に製造される。

【0055】図12は、本発明のバイオセンサ610を示している。バイオセンサ610は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素614とを含んでいる。下部プレート要素614は、互いに共同して電極アレイ644を形成している導電トラック616、618を支えている。特別なパターン化を除けば、導電トラック616、618は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。電極アレイ644はホイールに似た形状であり、ホイールの中央に向かって延びる8つのスポーク646を含んでいる。さらに、アレイ644はほぼ開口116との心合わせ位置に来るように配置されている。バイオセンサ310に関連して前述したように、好ましくは、アレイ644と上部プレート要素112とのあいだにメッシュが配置される。本開示内容にしたがって、市販の多種多様なメッシュを使用可能であることは理解される。

【0056】さらに、下部プレート要素614の第1の

表面622には凹部434が形成されている。凹部434の湾曲度は、アレイ644のサイズおよび下部プレート要素614上への導電トラック616、618の配置に依存して変化する場合があることは理解される。凹部434およびアレイ644のパターン化を除いて、バイオセンサ610は前述のバイオセンサ110の場合と同様に製造される。

【0057】図13には、本発明のバイオセンサ710が示されている。バイオセンサ710は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素714とを含んでいる。下部プレート要素714は、互いに共同して電極アレイ744を形成している導電トラック716、718を支えている。特別なパターン化を除けば、導電トラック716、718は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。さらに、下部プレート要素714の第1の表面722には複数の凹部734が形成されている。例示的には、バイオセンサ710は、第1の表面722に間隔を置いた円形状の開口として形成された34個の凹部734を含んでいる。本開示内容にしたがって、バイオセンサ710が34より多い数、または少ない数の凹部を包含可能であることは理解される。さらに、本開示内容にしたがって、複数の凹部734はさまざまな形状およびサイズで形成され得ることは理解される。凹部734およびアレイ744のパターン化を除いて、バイオセンサ710は前述のバイオセンサ110の場合と同様に製造される。

【0058】図14には、本発明のバイオセンサ810が示されている。バイオセンサ810は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素814とを含んでいる。下部プレート要素814は、互いに共同して電極アレイ744を形成している導電トラック716、718を支持している。さらに、下部プレート要素814の第1の表面822には複数の凹部834が形成されている。例示的には、バイオセンサ810は、第1の表面822に間隔を置いた矩形形状の開口として形成された16個の凹部834を含んでいる。本開示内容にしたがって、バイオセンサ810が16より多い数、または少ない数の凹部を包含可能であること、およびさまざまな形状およびサイズで形成され得ることは理解される。凹部834およびアレイ744のパターン化を除いて、バイオセンサ810は前述のバイオセンサ110の場合と同様に製造される。

【0059】つぎに図15を参照すると、本発明のバイオセンサ910が形成されている。バイオセンサ910は、開口116を包含するように形成された上部プレート要素112と、下部プレート要素914とを含んでいる。下部プレート要素914は、試薬が位置づけられかつバイオセンサ910上で検出が行なわれる場所である予め形成された反応域936の周りに延びる連続する凹

部934を含んでいる。例示的には、バイオセンサ910は、生体流体における検体の光度測定を行なうように形成されている。

【0060】以下の非限定的な例は、コレステロールの試験用に形成されたバイオセンサ910との共用に適する試薬を例示するためのものである。

【0061】0.117gのメチルヒドロキシプロピルセルロース（クルミナルMHPC8800）

7.000gの二酸化チタン

0.138gのリン酸カリウム

0.479gのリン酸ナトリウム水和物

3400Uのコレステロールエステラーゼ

5000Uのコレステロールオキシダーゼ

7×10^4 Uのペロキシダーゼ

0.476g.のオクチルコハク酸ナトリウム

以上のものを水70mlに溶解する。そして、14.0g.のセルロース、および8.4g.のポリビニルプロピオナート分散物を連続的に均一に合わせる。

【0062】最後に、0.66g.の3,3',5,5'-テトラメチルベンジダインをアセトン1.6mlに溶解したものを加える。

【0063】このバッチは、厚さ約300 μ mの層で下部プレート要素914上へ被覆される。本明細書にその開示内容が参照例として明確に組み込まれている、ボーゲルらに与えられた米国特許第B14,477,575号明細書を参照されたい。本発明のバイオセンサ910とともに使用され得る測光用試薬の数は、任意であることが理解される。

【0064】バイオセンサ910の製造に際しては、上部プレート要素912が上部プレート要素112の場合と同様に形成される。下部プレート要素914の形成に際しては、非金属化フィルムのロールが前述のようにガイドロールを介して融除／洗浄および乾燥ステーションへと供給される。レーザ融除性材料においては、フィルムは、反応域936の周囲を延びるように形成された所定の凹部パターン934が融除される。結果的に生じる融除された物質は、つぎにテンションループによりさらなるガイドロールを通過し、オプションである検査用カメラを通過する。このカメラは、欠陥検出用として品質管理に使用される。

【0065】試薬は、調剤および乾燥ステーションにおいて調合され、反応域936の中央に液体の形態で与えられる。試薬の添加技術は、開示内容が本明細書に参照例として明確に組み込まれている米国特許第5,762,770号明細書において記述されているとおり、当業者には周知のものである。試薬は、本開示内容にしたがって、領域42に液体または他の形態で与えられ、電気化学的領域42の中央に乾燥または反乾燥状態で添加され得ることは理解される。

【0066】さらに、ロール材料または上部プレート要

素材料は、スペーサ材料ロールとともに組立てステーションへと供給される。スペーサ材料のいずれか一方の側面にあるライナはこのステーションで取り除かれ、かつ上部プレート要素はスペーサ材料の片側に与えられて上部プレート要素／スペーサによるサブアセンブリが形成される。上部プレート要素／スペーササブアセンブリは、バイオセンサ910の1列分に当たる適正幅だけ切断される。つぎに、スペーサ材料のカバーとは反対側の側面に新たなリリースライナが付加され、サブアセンブリはロールに巻き上げられる。

【0067】試薬で被覆された下部プレート要素のリボンは、巻き上げられないまま上部プレート要素／スペーササブアセンブリとともにセンサ組立てステーションへと供給される。ライナがスペーサから取り外され、サブアセンブリは下部プレート要素914上に配置されて試薬が被覆される。組み立てられた材料は、つぎに切断されて個々のバイオセンサ910が形成され、個々のバイオセンサ910は仕分けられてバイアルに詰め込まれ、おのおのストッパで閉じられてセンサストリップのパッケージができて上がる。

【0068】図16～17に示されるように、本発明のバイオセンサ1010が提供されている。バイオセンサ1010は、組立てのあいだの試薬流体の流れ、およびバイオセンサ1010に付加される液体サンプル流体の流れを制御する。バイオセンサ1010は、上部プレート要素1012と、下部プレート要素1014と、上部および下部プレート要素1012、1014のあいだに来るように配置されたスペーサ15の第1および第2の部分70、72とを有している。

【0069】バイオセンサ1010の下部プレート要素1014は、導電トラック1016、1018を支持する第1の表面1022を含んでいる。図16を参照されたい。特別なパターン化を除けば、導電トラック1016、1018は、導電トラック16、18と同様の材料かつ同様の方法で形成されている。さらに、プレート要素1014は、1つの端部1026と、端部1026から延びる両縁1030、1032とを有している。下部要素1014は、下部要素14に類似する多種多様な絶縁材料で構成されることが可能である。さらに、下部プレート要素1014は、第1の表面1022に複数の凹部1034を包含するように形成されている。例示的には、バイオセンサ1010は、アレイ1044のいずれかの側面に存在する2つの間隔を置いた直線状の凹部を含んでいる。本開示内容にしたがって、凹部1034はさまざまな形状およびサイズで形成され得ることが理解される。端部1026に隣接する凹部1034は、液体サンプルがアレイ1044に交わる前に、当該液体サンプルを端部1026に対してほぼ平行方向に分布させるために形成されている。バイオセンサ1010は、バイオセンサ10の場合と同様に構成されている。

【0070】使用に際しては、バイオセンサ1010のユーザは、指1046を端部1026に近接して配置する。液体サンプルは、図17に示されるように、矢印1048の方向に第1の凹部1034へと流れ込む。サンプルは、凹部1034を満たすと矢印1050の方向に流れて電極アレイ1044を覆い、ここでバイオセンサ1010による検出が実行される。サンプルは、最終的にはアレイ1044を通り越し、矢印1052で示すように第2の凹部1034に流れ込む。第2の凹部は、サンプルをアレイ1044全体に分布させるための液体サンプル溜めとして作用する。バイオセンサ1010の両凹部1034は互いに共同して、製造者がほぼ均一な化学反応となる厚さを有する試薬分布を達成することを可能にする。さらに両凹部1034は、液体サンプルを下部プレート要素1014上に流体の流れにほぼ直角の方向（矢印1048参照）へと拡散させるため、電極アレイ1044の接触域が最大になる。上部および下部プレート要素1012、1014は、バイオセンサ110に関連して前述したとおりに組み立てられる。

【0071】好ましい実施形態に関連して本発明を詳細に説明してきたが、特許請求の範囲において記載され、定義されている本発明の意図および精神の範囲内で変更および修正が可能である。

【0072】

【発明の効果】本発明のバイオセンサは、試薬の拡散を助ける凹部を有することにより、略均一な化学反応となる厚さを有する試薬分布を形成し、正確な分析を可能にする。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサのアセンブリの分解斜視図である。

【図2】図1のバイオセンサから一部が取り出された拡大図である。

【図3】本発明の他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの拡大図であり、上部および下部プレート要素ならびに導電トラックを含むバイオセンサを示している。

【図4】図3の4-4線断面図である。

【図5】図3のバイオセンサの下部プレート要素および導電トラックの斜視図であり、導電トラック内に溝を形成するレーザアブレーションを示している。

【図6】図5の下部プレート要素および導電トラックの拡大側面図である。

【図7】図5の7-7線断面図である。

【図8】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を形成する電極アレイと、電気化学的領域の少なくとも一部に外接する凹部とを含むバイオセンサ

を示している。

【図9】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を形成する円形形状の電極アレイと、電気化学的領域の少なくとも一部に外接する凹部とを含むバイオセンサを示している。

【図10】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を形成する矩形形状の電極アレイと、電気化学的領域の少なくとも一部に外接する凹部とを含むバイオセンサを示している。

【図11】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を形成する電極アレイと、電気化学的領域の少なくとも一部に外接する凹部とを含むバイオセンサを示している。

【図12】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、スポークを有しかつ電気化学的領域を形成する輪状の電極アレイと、電気化学的領域の少なくとも一部に外接する凹部とを含むバイオセンサを示している。

【図13】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を形成する交互嵌合形の電極アレイと、互いに間隔を置いて配置されかつ電気化学的領域の少なくとも一部に外接する複数の離散した円形形状の凹部とを含むバイオセンサを示している。

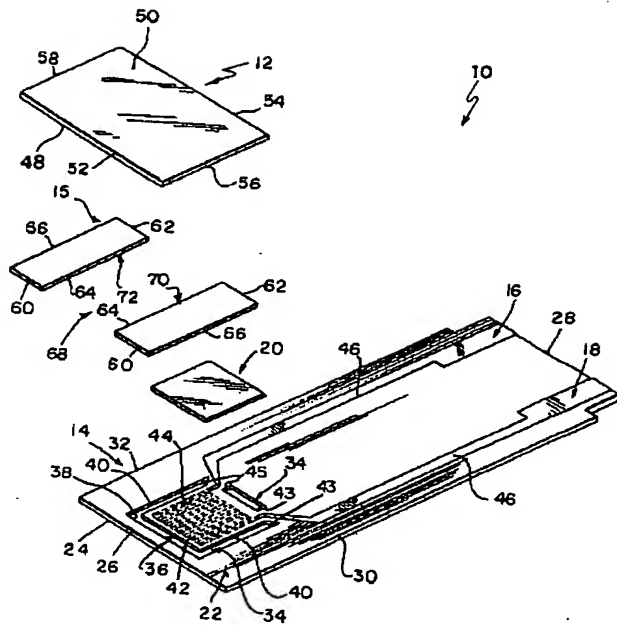
【図14】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる電気化学的バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、下部プレート要素と、電気化学的領域を限定する交互嵌合形の電極アレイと、互いに間隔を置いて配置されかつ電気化学的領域の少なくとも一部に外接する複数の離散した矩形形状の凹部とを含むバイオセンサを示している。

【図15】本発明のさらに他の実施の形態にかかわる測光バイオセンサの平面図であり、開口（想像表示）を有する上部プレート要素と、あらかじめ形成された反応域を有する下部プレート要素と、反応域に外接する連続する凹部と、反応域内部に配置されかつ凹部内に延びる試薬とを含むバイオセンサを示している。

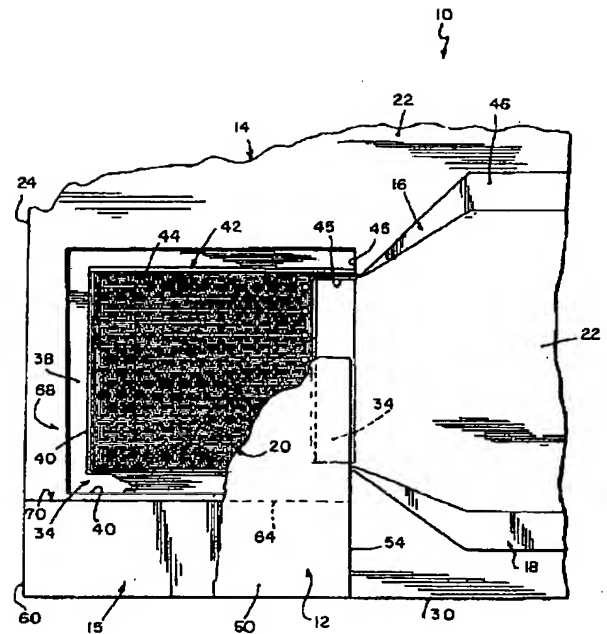
【図16】本発明の他の態様による電気化学的バイオセンサから一部が取り出された平面図である。

【図17】液体サンプルがバイオセンサに与えられる状態を示す図16に類似した図である。

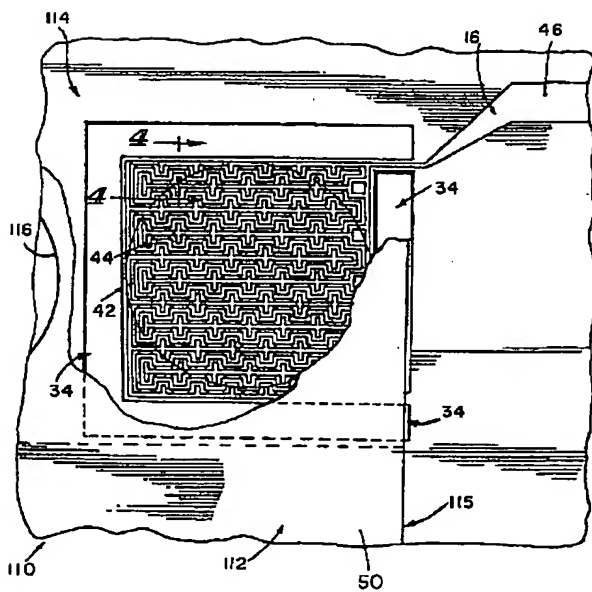
【図1】



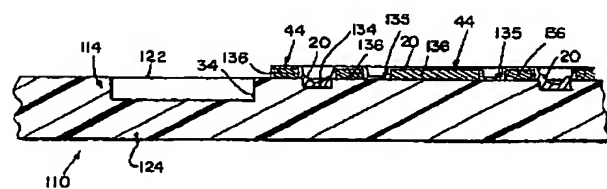
【図2】



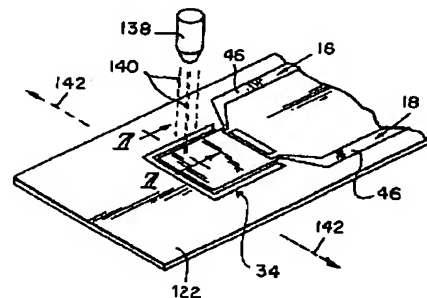
【図3】



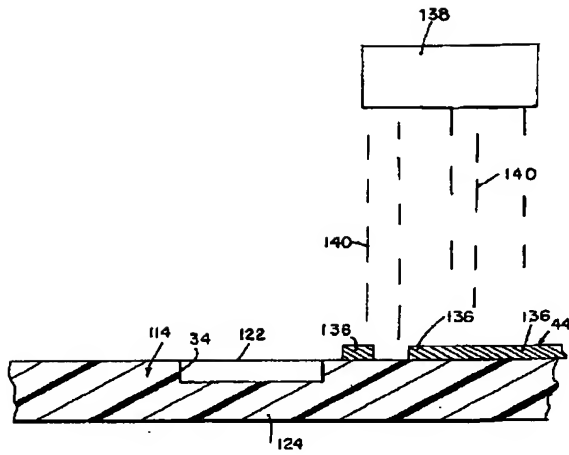
【図4】



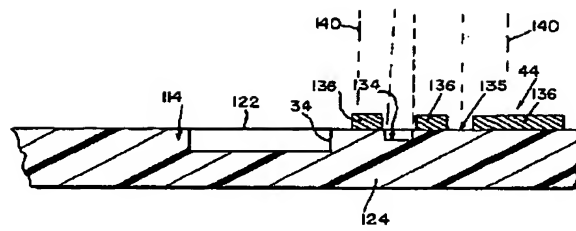
【図5】



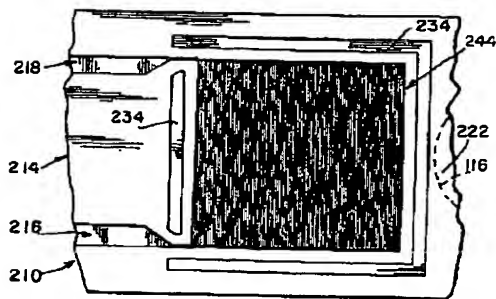
【図6】



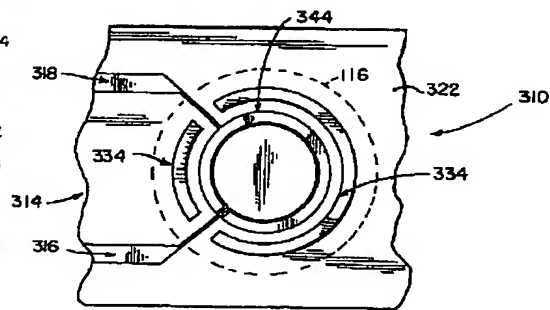
【図7】



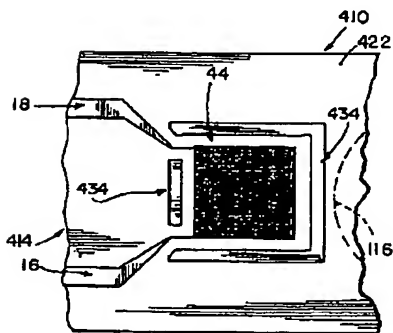
【図8】



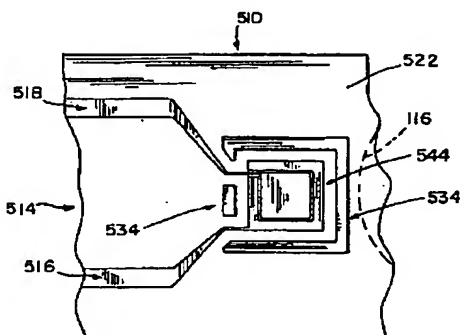
【図9】



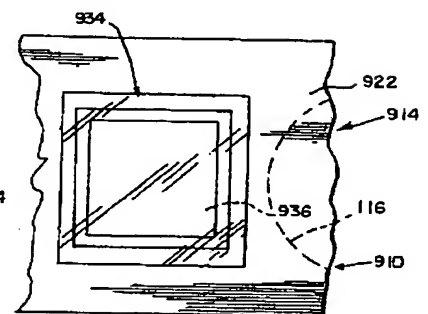
【図10】



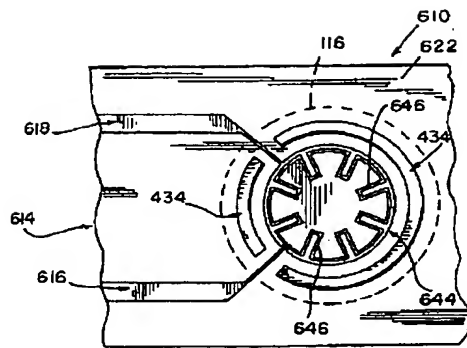
【図11】



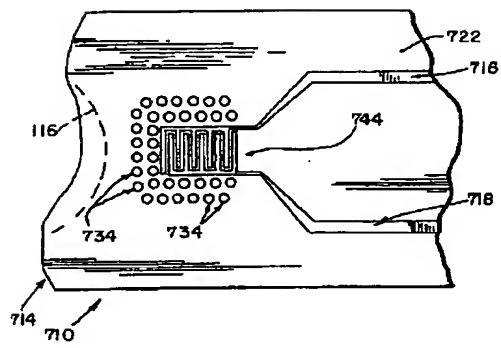
【図15】



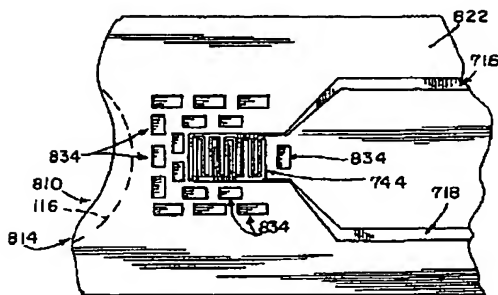
【図12】



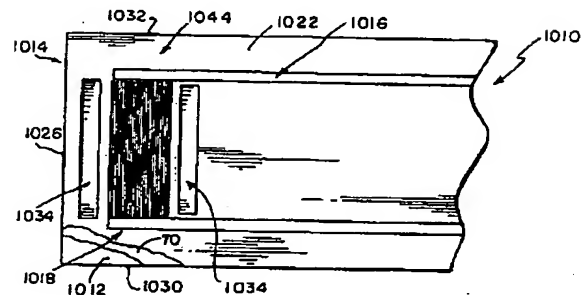
【図13】



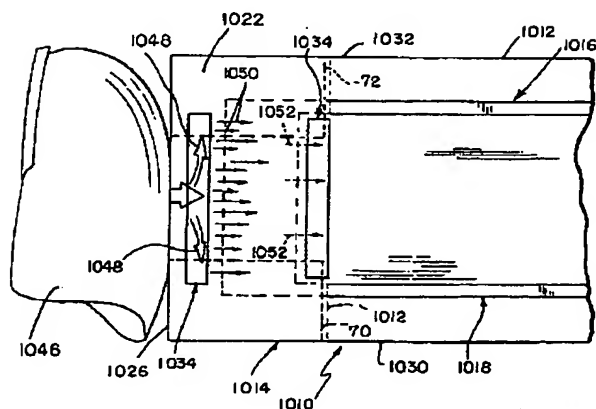
【図14】



【図16】



【図17】



【手続補正書】

【提出日】平成13年10月1日（2001. 10. 1）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定の反応域、および該反応域に隣接して配置された凹部を包含して形成されたプレート要素と、前記反応域の少なくとも一部に配置された試薬とからなるバイオセンサ。

【請求項2】 内部に凹部を包含して形成された第1の表面を含む下部プレート要素と、前記凹部に隣接して前

記第1の表面に配置された試薬と、前記下部プレート要素に結合された上部プレート要素とからなるバイオセンサ。

【請求項3】 内部に凹部を包含して形成されたプレート要素と、該プレート要素上に配置され、共同で電極アレイを形成している複数の電極と、該複数の電極の少なくとも一部の上に配置された試薬とからなり、前記凹部が、前記電極アレイの少なくとも一部に外接する電極セ

ット。

【請求項4】 プレート要素を設ける工程と、該プレート要素内に少なくとも1つの凹部を形成する工程と、前記プレート要素上に試薬を与えて反応域を形成する工程とからなり、少なくとも1つの前記凹部が前記反応域の少なくとも一部に外接する、バイオセンサを形成するための方法。

フロントページの続き

(72)発明者 クリストファー ディー ウィルセイ
アメリカ合衆国、46032 インディアナ州、
カーメル、オーク ドライブ 516

(72)発明者 ブライアン エス ヒル
アメリカ合衆国、46123 インディアナ州、
エイボン、カントリー ロード 200エヌ
7759イー

Fターム(参考) 2G045 AA13 DA01 DA20 DA31 DA53
DA69 DA70 DA74 FB01 FB05
HA09 HA14 HA16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.